

Estudios de "casuística" versus estudios con comparación de grupos, en investigación clínica en Medicina Primaria

Dr. Leandro Biagini A. M.Sc.

Departamento de Medicina

Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Centro de Epidemiología Clínica

Facultad de Medicina

Universidad de Chile

INTRODUCCIÓN

Una de las acciones más importantes que deben realizar los médicos clínicos es tomar decisiones, sea indicar un medicamento, ordenar un test diagnóstico o indicarle a un paciente que debe hospitalizarse. Dichas decisiones tienen consecuencias, tanto en la salud de las personas como en aspectos psicológicos, afectivos y económicos del paciente y de su familia, y de algunas instituciones relacionadas con la salud.

Dado el hecho de que los médicos debemos tomar decisiones que tienen consecuencias posteriores importantes, la información que usemos para tomar dichas decisiones también es importante y, especialmente, aspectos como la calidad de dicha información, su validez, la precisión de sus resultados y cuán generalizables son esos resultados a los pacientes que nosotros vemos. Pero, un aspecto central de la información que usemos para tomar nuestras decisiones es si esa información nos permite responder las preguntas que nos hacemos al tomar una decisión. Porque en último término, una decisión implica escoger entre dos o más alternativas que habitualmente son expresadas en forma de pregunta: ¿debo hospitalizar a este paciente? ¿debo enviarlo a su casa? ¿debo indicarle tratamiento medicamentoso a ese enfermo?, y si debo indicarle ¿cuál es el medicamento más efectivo? Si disponemos de información adecuada, también podremos contestar preguntas que nos formulan los pacientes en términos de factores de riesgo o de factores pronósticos.

Una de las fuentes de información en Medicina es la investigación clínica, que actualmente es considerada por muchos como la fuente principal (1, 2). Debido a esto, podemos afirmar, a su vez, que uno de los objetivos importantes de la investigación clínica es proporcionar información para que los clínicos puedan tomar decisiones relacionadas con sus pacientes.

TIPOS DE INVESTIGACIÓN Y SUS DISEÑOS

La investigación clínica puede ser *descriptiva* o puede ser *analítica*, es decir, capaz de "testear" (probar) hipótesis (3). Los estudios analíticos a su vez pueden ser *observacionales* o *experimentales* (3).

Los estudios descriptivos, en general, lo que hacen es describir una situación a través de medidas de frecuencia de la enfermedad. Comprenden un solo grupo de personas o pacientes y habitualmente no contienen hipótesis. Sus diseños más habituales son los estudios de vigilancia, los estudios ecológicos y las series de casos, y los reportes de casos (2, 3). Los estudios analíticos son capaces de someter a prueba una hipótesis. Para hacer esto requieren de la comparación de, al menos, dos grupos, uno en el cual está presente la intervención o exposición cuyo efecto se desea evaluar y el otro, denominado control, donde esa intervención o exposición no está presente. Los diseños *observacionales* más usados en investigación clínica y epidemiológica, son los estudios de cohorte y los estudios de casos y controles. Los diseños *experimentales* más usados en investigación clínica, son los ensayos controlados aleatorizados y los estudios cruzados (estudios de "cross-over") (2, 3).

Ambos tipos de estudios son capaces de contestar preguntas que los clínicos se hacen en relación a sus pacientes, aunque de naturaleza muy diferente. Los estudios descriptivos pueden contestar preguntas acerca de las características de una determinada enfermedad en una determinada población, o de la frecuencia de distintas enfermedades en una población. Los estudios analíticos pueden contestar preguntas acerca de la efectividad de distintas intervenciones terapéuticas; del rendimiento de los diversos test diagnósticos; y de si ciertos factores, como edad, sexo, tabaquismo, etc., constituyen un riesgo de aparición de una enfermedad o son factores pronósticos del resultado de una enfermedad. También pueden contestar preguntas acerca de si una exposición es la causa de una enfermedad o una reacción adversa (1, 2, 3).

IMPORTANCIA DE LA PREGUNTA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Para que la investigación clínica sea capaz de contestar las preguntas que los clínicos se hacen en relación a sus pacientes, tiene que haber sido generada por una *pregunta* específica de los investigadores (4, 5). La pregunta de investigación es distinta a la *hipótesis*. Una pregunta como ¿cuál es la incidencia de determinada enfermedad?, va a llevar a

un estudio descriptivo, mientras que una pregunta del tipo ¿cuál es el tratamiento más efectivo para tratar la hipertensión arterial?, va a llevar a un estudio experimental en que se van a someter a comparación diversos tratamientos contra placebo y/o entre ellos. Es muy importante que toda investigación clínica tenga una pregunta detrás, que representa que es lo que los investigadores trataban de establecer. Si una investigación no está determinada por una pregunta inicial, se transforma en una colección de datos sin sentido que difícilmente pueden ser usados por los clínicos.

La pregunta de investigación, habitualmente, debe contener 4 elementos: la población en la que se realiza la investigación, la intervención o exposición (no siempre aplicable a los estudios descriptivos), los parámetros de interés a medir y el diseño de investigación que se usará. Si bien, la pregunta no aparece posteriormente en el artículo donde se comunican los resultados de la investigación, la forma en que éste está organizado y cómo se han definido los parámetros de estudio y su análisis, revela si detrás de dicho trabajo existió una pregunta inicial o no.

“CASUÍSTICAS” Y SUS PROBLEMAS

Los estudios de “casuísticas” o series de casos, son de los más frecuentes en investigación clínica, y si bien aportan cierta información, tienen importantes limitaciones. En primer lugar pertenecen al grupo de estudios descriptivos por lo que en general nos informan, como dijimos antes, sobre la frecuencia y características de las enfermedades. Ahora bien, las series de casos, se diferencian de los estudios epidemiológicos de vigilancia, en que éstos se realizan en una población bien definida, mientras que las series de casos se realizan, por lo general, en centros hospitalarios y reflejan la experiencia de los diferentes grupos que trabajan en estos centros, por lo que la generalidad de sus resultados es limitada. Para ilustrar lo anterior vamos a presentar 3 ejemplos.

En el primer ejemplo (6), Piraino y cols. nos comunican su experiencia con el cáncer tiroideo, obtenida en el centro en que trabajan. Dentro de los resultados que los autores destacan está el hallazgo de 94% de cánceres diferenciados; el hecho de haber encontrado menor incidencia de cáncer medular que el grupo de Pérez et al. (7); el antecedente de radioterapia y la asociación con el cáncer de mama. ¿Son estos resultados extrapolables a otros lugares, distintos al centro donde trabajan los autores? Difícilmente. En primer lugar, la gran incidencia de cánceres diferenciados puede deberse a condiciones propias del lugar donde estos autores trabajan, como el hecho de ser un centro de referencia para enfermedades tiroideas, lo que lo hace concentrar este tipo de patología, mucha de la cual es referida en etapas precoces ante la simple sospecha. La realidad puede ser muy diferente en atención primaria. La diferencia en la frecuencia de cáncer medular con Valdivia, puede deberse al hecho de que estos 2 centros atienden poblaciones

diferentes. Finalmente, la asociación propuesta por los autores entre cáncer tiroideo y radioterapia, y cáncer tiroideo y cáncer de mama, parece difícil de aceptar porque ¿cuántos pacientes que recibieron radioterapia o tienen cáncer de mama no tienen cáncer tiroideo?

Con los resultados de este trabajo sí se puede afirmar una cosa, la incidencia del cáncer medular de los tiroides es distinta en el lugar donde trabajan los autores a la de Valdivia. ¿Por qué? Con este trabajo no podemos decirlo, es necesario hacer otro tipo de estudios.

En el segundo ejemplo (8), Gallardo et al. nos refieren su experiencia con gemcitabina en cáncer de vesícula biliar. De los casos referidos por los autores en este trabajo, los 4 presentan algún tipo de mejoría con gemcitabina, ya sea aumento de sobrevida de algunos meses o disminución de la sintomatología. ¿Esto significa que la gemcitabina es efectiva en el cáncer de vesícula biliar? No necesariamente. Al no existir grupo de comparación, no podemos saber si estos 4 pacientes representan casos especiales de la evolución del cáncer de vesícula biliar. De hecho, la primera paciente referida presentó una sobrevida de un año y siete meses antes de recibir terapia con gemcitabina, sobrevida que se aleja de la media de 3-6 meses de este tipo de pacientes. Sin embargo, estos casos hacen pensar que la gemcitabina *podría* tener efectos beneficiosos en pacientes con cáncer de vesícula biliar, lo que debe ser determinado con estudios comparativos que incorporen un grupo control, como postulan, por lo demás, los autores en la discusión.

En el tercer ejemplo (9), Mertens y cols. nos refieren su experiencia con anestesia regional en endarterectomía. En este trabajo se realizaron 22 operaciones de endarterectomía con buenos resultados. ¿Esto significa que la anestesia regional es mejor que la anestesia general y debe reemplazarla? Una vez más, no necesariamente. En este trabajo se le realizó anestesia regional a un grupo cuidadosamente seleccionado de pacientes que no se compararon con un grupo similar de pacientes con anestesia general. Es posible que los pacientes con anestesia general tengan mejores resultados o los mismos resultados, y la elección sea necesario hacerla basada en otros factores.

De la revisión de estos tres ejemplos, se puede concluir que la gran utilidad de los estudios de “casuística” es el generar preguntas que luego deben ser respondidas por otro tipo de estudios, principalmente aquellos que incluyen grupo control. Otra utilidad de los estudios descriptivos, aunque no de los estudios de “casuística”, es que pueden determinar los riesgos de aparición de diversas enfermedades. Pero, para que puedan determinar eso es muy importante que la población de la que se tomó la muestra esté perfectamente identificada y caracterizada, de manera de permitir generalizar los resultados a una población similar (10). El problema de los estudios de “casuística” es que al ser grupos de pacientes de instituciones hospitalarias, la mayoría de las veces, es difícil determinar cuál es la población de referencia (población “blanco”). ¿Los pacientes descritos en la “casuística”, pertenecen a la población de una determinada ciudad, comuna o región? No siem-

pre, y eso limita mucho su utilidad como fuente para determinar riesgo.

ESTUDIOS CON COMPARACIÓN DE GRUPOS

En estos estudios se comparan, al menos, dos grupos, uno de los cuales se denomina *control*, por lo que este tipo de trabajos se conoce también con la denominación de *estudios controlados*. El objetivo de estos estudios es establecer una *asociación* entre un grupo de variables, que pueden ser una exposición o ciertas características como edad y sexo, y otro grupo de variables, que pueden ser un estado de salud o una medición bioquímica o fisiológica como colesterol o presión arterial.

Dos variables están *asociadas* si la distribución de una es afectada por un conocimiento del valor de la otra (11). Que dos variables estén asociadas no significa, sin embargo, que una sea causa de la otra. Para hablar de *asociación causal* en investigación clínica deben darse ciertas condiciones especiales. Es importante puntualizar, además, que la asociación que nos interesa establecer es lo que se conoce como una *asociación estadísticamente válida*, es decir, que no es debida a *sesgos*, *confundidores*, o al *azar*.

Como dijimos anteriormente, los estudios “analíticos” o “controlados” pueden ser *experimentales*, en los que la asignación de la intervención en estudio se realiza en forma aleatoria (al azar), u *observacionales* en que la asignación de la intervención no se realiza en forma aleatoria y no es decidida por el investigador, el que actúa como *observador* de una situación que se da “naturalmente”.

Este tipo de estudios, además de tener dos o más grupos que se comparan, tiene una *hipótesis* de trabajo, la que se busca aceptar o rechazar.

En el estudio de Ezekowitz y cols. (12), los autores intentaban establecer si existe una *asociación* entre el tratamiento con warfarina y la disminución del riesgo de infarto cerebral, en pacientes con Fibrilación Auricular no reumática. Para ello le administraron a un grupo de pacientes warfarina y a otro placebo. La determinación de quién iba a recibir warfarina y quién placebo se hizo al azar. Los resultados de este estudio fueron que entre los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (riesgo) de infarto cerebral fue de 19 pacientes de un total de 265 (4.3% por año), mientras que entre los que recibieron warfarina la incidencia fue de 4 pacientes de un total de 260 (0.9% por año). Como se puede observar en estos resultados, el *riesgo* de tener un infarto cerebral, siendo portador de una fibrilación Auricular no reumática, es menor en los pacientes que recibieron warfarina que en los que recibieron placebo. Esto se puede expresar diciendo que el *Riesgo Relativo* (RR) de tener un infarto cerebral habiendo recibido warfarina es de 20.9% en relación a los que recibieron placebo. Es decir, hubo una reducción del riesgo de 79.1% en un año, entre los que recibieron warfarina.

En el estudio de Bombardier et al. (13), se estudió la *asociación* entre la ingesta de rofecoxib y la toxicidad gastrointestinal alta, en pacientes con Artritis reumatoídea. Para esto, se le administró a un grupo de pacientes rofecoxib y a otro grupo naproxeno. La determinación de quién recibía rofecoxib y quién naproxeno se hizo, también aquí, por azar. Los resultados del estudio fueron que los pacientes que recibieron rofecoxib tuvieron 2.1 *eventos* por cada 100 pacientes-año, mientras que los que recibieron naproxeno tuvieron 4.5 *eventos* por cada 100 pacientes-año. La conclusión de este estudio es que la ingesta de rofecoxib se *asocia* con un menor *riesgo* (RR de 0.5) de *eventos* gastrointestinales (principalmente hemorragia digestiva alta) en comparación con la ingesta de naproxeno.

Estos dos ejemplos de estudios experimentales nos ilustran las diferencias con los estudios de “casuística”. Aquí existe la comparación del grupo de interés con otro grupo que recibe, ya sea placebo u otro medicamento. Este grupo de control es simultáneo en el tiempo y, dado que la asignación de los tratamientos se hizo al azar, podemos asumir que ambos grupos eran similares excepto en que uno recibió la intervención de interés y el otro no. Los resultados obtenidos en estas condiciones nos permiten contestar las preguntas ¿Qué es mejor: recibir warfarina o placebo?, o ¿Qué es mejor: recibir rofecoxib o naproxeno? La respuesta a la primera pregunta es que, desde el punto de vista del infarto cerebral, es mejor recibir warfarina, porque reduce el riesgo de que éste aparezca, y la respuesta a la segunda pregunta es que, desde el punto de vista de los eventos gastrointestinales, es mejor recibir rofecoxib, porque disminuye el riesgo de que éstos aparezcan.

Las limitaciones de este tipo de estudios van por el lado de que, en ocasiones, las condiciones en que se realizan los estudios, las poblaciones que se estudian, o el lugar en que se realizan los trabajos, no coinciden con nuestras condiciones, poblaciones o lugares de trabajo, por lo que a veces se hace difícil la extrapolación de sus resultados. La solución a estas limitaciones es hacer este tipo de estudios a nivel local.

CONCLUSIÓN

Los médicos clínicos debemos tomar difíciles decisiones, que tienen importantes consecuencias posteriores. Para poder tomar esas decisiones necesitamos información de buena calidad que sea capaz de contestar nuestras preguntas. Los estudios de “casuística” si bien nos entregan cierta información, ésta es limitada y más bien sirven para plantearse preguntas e hipótesis. En cambio los estudios analíticos o de comparación de grupos, especialmente si son experimentales, nos entregan información de buena calidad y respuestas a la mayoría de las preguntas que se nos plantean con nuestros enfermos.

Bibliografía

- 1) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner E. «Clinical Epidemiology. The Essentials». Third Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1996.
- 2) Streiner DL, Norman GF, Munroe Blum H. «PDQ Epidemiology». B.C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia, 1989.
- 3) Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. «Epidemiology in Medicine». First Edition, Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1987.
- 4) Schlesselman JJ. «Case-Control Studies: Design, Conduct and Analysis». Oxford University Press, 1982.
- 5) Spitzer WO. «Ten tips on preparing research proposal». The Canadian Nurse; March 1973: 30-33.
- 6) Piraino P, Sepúlveda A, Lillo L, Pineda P, Liberman C. «Cáncer tiroideo. Comunicación de 85 casos». Rev Méd Chile 2000; 128: 405-10.
- 7) Pérez JP, Salinas PE, Poblete MS, Silva RV, Cardemil JB, Kreuskopf P et al. «Cáncer medular de tiroides. Experiencia del Hospital de Valdivia». Rev Méd Chile 1996; 124: 707-14.
- 8) Gallardo J, Rubio B, Ahumada M, Cortés C. «Eficacia de gemcitabina en cáncer de vesícula biliar. Experiencia inicial en cuatro casos». Rev Méd Chile 2000; 128: 1025-1030.
- 9) Mertens R, Canessa R, Valdés F, Krämer A, Lema G, Díaz R, Urzúa J. «Endarterectomía carotídea bajo anestesia regional: experiencia inicial». Rev Méd Chile 2000; 128: 53-58.
- 10) Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. «Users' Guides to the Medical Literature XV: How to Use an Article About Disease Probability for Differential Diagnosis». JAMA 1999; 281(13): 1214-1219.
- 11) Armitage P, Berry G. «Estadística para la investigación biomédica». Tercera Edición. Harcourt_Brace, España, 1997 (edición en español).
- 12) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CG, Krause_Steinrauf H et al. «Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation». N Engl J Med 1992; 327: 1406-12.
- 13) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos_Vargas R, Davis B et al. «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis». N Engl J Med 2000; 343: 1520-8.